

学位論文

Familial hypercholesterolemia and vulnerability of coronary plaque in
patients with coronary artery disease

(冠動脈疾患患者における家族性高コレステロール血症と
冠動脈プラークの脆弱性)

DM18007 片峰 正皓

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【序論】

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia : FH) の患者は、冠動脈疾患のリスクが非常に高いと言われている。FH の患者は出生時から高い LDL コレステロール (low density lipoprotein-cholesterol : LDL-C) 血症を呈するため、FH 患者の急性冠症候群の発症年齢は、非 FH 患者よりも若い。しかし、FH 患者の冠動脈プラークの詳細な特徴はまだ不明である。

【目的】

本研究の目的は、冠動脈内画像診断の中で最も高い空間分解能を有する OCT を用いて、FH 患者の冠動脈プラークの特徴を明らかにすることである。

【方法】

2016年6月1日から2019年3月31日までの間、当院でOCTを用いて責任病変の冠動脈プラークを観察し得た569名を研究対象患者とした。冠動脈プラークの特徴をFH患者と非FH患者で比較した。

【結果】

38名(6.7%)の患者がFHと診断された。冠動脈病変の部位は、FH群では非FH群と比較して左主幹部病変の頻度が有意に高かった。責任病変の長さはFH群の方が非FH群よりも有意に短かった。マクロファージが集積したプラークの有病率は、FH群の方が非FH群よりも多い傾向が見られた(50.0 vs. 34.7%、 $p = 0.056$) が、薄い繊維性被膜を有するアテローマ (thin-cap fibroatheroma : TCFA) を含むその他の不安定プラークの有病率は、FH患者と非FH患者の間で同程度であった。FH群では、LDL-C値の上昇に伴い、脂質性プラーク ($p=0.028$) と TCFA ($p=0.003$) の有病率が有意に増加した。

【結論】

FH患者は、非FH患者と比較して、責任病変長が短く、不安定プラークの有病率に有意な差はなかった。FH患者では、LDL-Cの値が高いほど、不安定プラークの有病率が高かった。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法 -----	1
2-1. 対象 -----	1
2-2. 定義 -----	1
2-3. OCT 画像の取得と解析 -----	1
2-4. 統計解析 -----	2
3. 結果 -----	2
3-1. 患者背景 -----	2
3-2. FH 患者における責任病変の冠動脈プラーク性状-----	2
3-3. FH 患者における LDL-C 値と冠動脈プラーク性状との関連 -----	3
3-4. FH 患者における ATT と冠動脈プラーク性状との関連 -----	3
4. 考察 -----	3
4-1. FH 患者における責任病変の冠動脈プラークの不安定性 -----	3
4-2. FH の患者における LDL-C 値と冠動脈不安定プラークとの関連 -----	4
5. 研究の限界 -----	4
6. 総括 -----	5
7. 謝辞 -----	5
8. 引用文献 -----	6
9. 業績目録 -----	9
10. 図表 -----	11

1. 序論

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) は、高 LDL コレステロール (low density lipoprotein-cholesterol: LDL-C) 血症、腱・皮膚黄色腫、早発性冠動脈疾患を 3 主徴とする常染色体遺伝性疾患である。FH 患者は出生時から高い LDL-C 血症を呈するため[1]、冠動脈疾患のリスクが非常に高く、急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) の発症年齢は、非 FH 患者よりも若い[2]。これまでの冠動脈造影検査や冠動脈 CT による研究では、FH 患者は多枝病変が多く、左主幹部に病変が多いことが、報告されている[3][4]。さらに、いくつかの血管内画像診断を用いた研究では、FH 患者は不安定プラークを多く有していることが示唆されている[5][6]。しかし、FH 患者の冠動脈プラークの詳細な特徴は明らかではない。本研究の目的は、冠動脈内画像診断の中で最も高い空間分解能を有する光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) を用いて、FH 患者の冠動脈プラークの詳細な特徴を明らかにすることである。

2. 方法

2-1. 対象

本研究は単施設後ろ向き観察研究である。2016 年 6 月から 2019 年 3 月の間、北里大学病院で経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を施行した 1137 例のうち、OCT を用いて責任病変の冠動脈プラークを観察した 672 例を抽出した。84 例のステント内再狭窄症例、19 例の画像不良症例を除外し、合計 569 例を解析とした。本研究はヘルシンキ宣言に則って実施され、プロトコールは北里大学病院倫理委員会の承認を得た。

2-2. 定義

FH の診断は、2017 年日本動脈硬化学会ガイドライン[2]に基づき行った (図 2)。脂質低下薬内服前の LDL-C 値は病院のカルテから収集され、内服前の LDL-C 値が不明の場合は、PCI 前日の LDL-C 値を用いた。アキレス腱厚 (Achilles tendon thickness: ATT) は X 線軟線側面像で評価した (補足図 1)。ATT の測定は一般施設と専門施設による測定とで 1 mm の誤差があると報告されている[8]。このため本研究では、アキレス腱厚から 1 mm を引いた値が 9 mm 以上を、アキレス腱肥厚ありと定義した。家族歴は、2 親等内で FH および/または早発性冠動脈疾患 (男性 55 歳未満, 女性 65 歳未満) と定義した [2]。ACS は、ST 上昇型心筋梗塞と非 ST 上昇型急性冠症候群から構成され、それ以外の症例は安定冠動脈疾患に分類された。脂質異常症は、高密度リポタンパク質コレステロール (high density lipoprotein-cholesterol: HDL-C) < 40 mg / dL、LDL-C > 140 mg / dL、非空腹時中性脂肪 > 150 mg / dL、または脂質異常症薬の服用歴として定義した。

2-3. OCT 画像の取得と解析

冠動脈バルーン拡張または冠動脈ステント留置前に二硝酸イソソルビド 100~200 μg を冠動脈内に投与後、C7-XR OCT (Intravascular Imaging System; St. Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA)を用いて責任病変の冠動脈プラークを評価した。すべての画像は、オフライン専用ソフトウェア (St. Jude Medical) を使用して分析した。定性的および定量的分析は、0.2 mm 間隔で行った。冠動脈プラークの形態は、これまでに確立された基準を用いて評価した[9][10]。線維性被膜の厚さは、最も薄い部分を3回測定し、その平均値を算出した。Thin-cap fibroatheroma (TCFA) は、脂質の弧が 90° 以上、線維性被膜の厚さが 65 μm 未満のプラークと定義した。マクロファージの集積は、近赤外線の後方減衰を伴う線維性被膜の輝点とした[10]。微小血管は、OCT 画像において少なくとも3フレーム連続する直径 50~100 μm の小さな黒い穴または管状構造として定義した[11]。コレステロール結節は、信号の減衰がなく光強度の高い線状で薄い領域と定義した[12]。石灰化は、鮮明な境界で区切られた不均一な領域または信号の乏しい領域と定義した。斑状石灰化は、 90° 未満の弧を描く石灰化として定義した[13]。重症石灰化は、円弧が 180° 以上の石灰化と定義した[14]。血栓は、冠動脈内腔表面に付着、または内腔内に浮遊した長径 250 μm を超える腫瘤として定義した[9, 15]。

2-4. 統計解析

連続変数は平均値±標準偏差で表し、Student t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。二分変数は数値と頻度で表し、 χ^2 検定で比較した。FH 患者における LDL-C 値およびアキレス腱の厚さによる責任病変の OCT 所見の頻度を調べるために、Cochran-Armitage 傾向検定および Jonckheere-Terpstra 傾向検定を使用した。統計学的有意差は p 値 0.05 未満と定義した。統計解析は、JMP version 13 software (SAS Institute, Cary, NC, USA) および SPSS version 24 software (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) を用いた。

3. 結果

3-1. 患者背景

本研究では、合計 38 例 (6.7%) が FH と診断された。FH の有無による臨床的特徴を表 1 および補足表 1 に示す。冠動脈病変の部位は、有意差をもって異なり ($p < 0.001$)、FH 群では非 FH 群と比較して左主幹部病変の頻度が有意に高かった (7.9 vs. 0%)。心エコー図の左室駆出率は、FH 群では FH でない群に比べ有意に低かった (52.2 ± 13.2 vs. $57.1 \pm 12.4\%$, $p = 0.028$)。PCI 前日の血液検査所見を表 2 および補足表 1 に示す。LDL-C 値は FH 群では FH なし群に比べ有意に高値であった (119.9 ± 45.9 vs. $97.0 \pm 35.2\text{mg/dL}$, $p = 0.003$)。

3-2. FH 患者における責任病変の冠動脈プラーク性状

責任病変の冠動脈プラークを OCT で解析した結果を表 3 に示す。マクロファージが集積したプラークの有病率は FH 群では非 FH 群より多い傾向が認められた (50.0 vs. 34.7%, $p=0.056$)。一方、石灰化の有病率は FH 群では非 FH 群に比べて少ない傾向が認められた (71.1 vs. 82.1%, $p=0.091$)。脂質性プラーク、TCFA、微小血管、血栓、コレステロール結晶を含む他の不安定プラークの有病率は両群で同程度であった。責任病変の長さは FH 群の方が非 FH 群よりも有意に短かった (28.1 vs. 33.2 mm, $p=0.016$)。ACS 患者、安定冠動脈疾患患者をそれぞれ対象とした責任病変の冠動脈プラーク所見は、補足表 2、3 に示す。安定冠動脈疾患患者の中で、マクロファージ蓄積を伴うプラークの有病率は、非 FH 群よりも FH 群で有意に高かった (51.7 vs. 32.2%, $p=0.032$)。

3-3. FH 患者における LDL 値と冠動脈プラーク性状との関連

FH 患者を対象に、責任病変の冠動脈プラーク性状を LDL-C 値の 3 分位数で比較した (図 4、補足表 4)。FH 群では、LDL-C 値の上昇に伴い、脂質性プラーク ($p=0.028$) と TCFA ($p=0.003$) の有病率が有意に増加した。

3-4. FH 患者における ATT と冠動脈プラーク性状との関連

FH 患者を対象に、責任病変の冠動脈プラーク性状を ATT の 3 分位数で比較した (図 5、補足表 5)。ATT による不安定プラークの有病率に差は認めなかった。

4. 考察

本研究の主な結果は下記の点である。(1)責任病変の長さは FH 群の方が非 FH 群よりも有意に短かった。(2)マクロファージが集積したプラークの有病率は、FH 群の方が非 FH 群よりも高い傾向が見られた。(3)FH 群では、LDL-C 値の上昇に伴い、脂質性プラークと TCFA の有病率が有意に増加した。

4-1. FH 患者における責任病変の冠動脈プラークの不安定性

いくつかの先行研究で、FH 患者と冠動脈プラークの特徴について報告されている。Sugrue らは、FH 患者の冠動脈造影検査所見における特徴を調査した[4]。彼らは、FH 患者は非 FH 患者よりも左主幹部病変の頻度が有意に高いことを報告した。また、Pang らは、冠動脈 CT を用いた研究結果を報告している。彼らは、FH の遺伝子変異のある患者は、年齢をマッチさせた対照群と比較し、左主幹部の冠動脈プラーク発生頻度が高いことを報告した[3]。これらの所見は、FH 患者と非 FH 患者で責任病変の部位が異なり、FH 患者で左主幹部の病変が多いという我々の所見と一致する。左主幹部は冠動脈の中で短く最も太い部位であるため、FH 患者はびまん性というよりは、局所的で大きい部位にプラークができやすいのかもしれない。また、本研究では、FH 患者では非 FH 患者より石灰化の有病率が低い傾向が認められた。これは FH 患者のプラークの大部分は

びまん性の石灰化プラークではなく、局所的な脂質性プラークである可能性を示唆している。今回の研究のもう一つの重要な所見は、マクロファージの集積したプラークの有病率が FH 患者では非 FH 患者より多い傾向がみられたことである。マクロファージは脂質コアを覆う線維性被膜を菲薄化し、その後の ACS の発症に中心的な役割を担うことが報告されている[16, 17]。本研究では、FH 患者と非 FH 患者の hsCRP 値の有意差は示されなかったが、FH 患者の責任病変では炎症性細胞の局所浸潤が亢進していることを示唆しているかもしれない。実際、OCT 画像を用いた最近の報告では、ACS を発症した FH 患者の左主幹部病変にマクロファージの集積とともに脂質性プラークが存在することが示されている[5]。前臨床試験では、長期間の高脂肪食の摂取とマクロファージの集積したプラークの大きさとの間に有意な相関関係があることが示されている[18]。したがって、LDL-C 高値の曝露期間が長い FH 患者は、マクロファージ蓄積を伴うプラークの有病率が高い傾向となった可能性がある。FH 患者の局所および全身の炎症状態を対象とした研究により、FH 患者に対する新たな治療法の可能性が期待される。

4.2. FH 患者における LDL-C 値と冠動脈不安定プラークとの関連

いくつかの先行研究で、FH 患者における心血管イベントの発生と、それに対する LDL-C の影響が報告されている[19, 20]。Silva らは、FH 患者における 1 年間の心血管イベント発生率を前向きに調査した。彼らは、心血管イベントを発症した患者のベースラインの LDL-C 値は、心血管イベントを発症しなかった患者の LDL-C 値よりも 29%高いと報告した[19]。LDL-C が高い FH 患者で心血管イベントが高い原因として、冠動脈病変の進行が考えられる。Neefjes らは、冠動脈 CT を用いて無症候性 FH 患者の冠動脈プラークを調査した。彼らは、FH 患者は LDL-C 値と冠動脈疾患の程度との間に有意な関連があることを報告している[21]。本研究では、FH 患者において、LDL-C 値が高いほど、冠動脈の責任病変に脂質性プラークや TCFA の発生頻度の上昇に有意な相関があることを示した。TCFA はプラーク破裂の前駆病変と認識されており、本研究は LDL-C が高い FH 患者は、プラーク破裂を起こしやすいことを示唆している[22]。本研究および先行研究の結果と合わせて考えると、FH 患者は心血管疾患のリスクが高いが、特に LDL-C 値が高い FH 患者は、冠動脈に不安定プラークを多く有し、心血管イベントのリスクが極めて高いと考えられる。今回の研究に加え、生涯蓄積された LDL-C 累積値と冠動脈疾患発症の関連を調査した研究を行うことにより、LDL-C と冠動脈プラークの進行・増悪の相関についてさらなる洞察を得るかもしれない。

5. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1) 本研究は単施設における後ろ向き観察試験である。OCT を用いて PCI を受けた既知の冠動脈疾患患者を登録しており、これは選択バイアスになる可能性がある。また、初めて血行再建術を行った患者だけを含めたわけ

ではない。この点もまた、選択バイアスを引き起こす可能性がある。2) FH の診断に遺伝子検査を行わなかったことである。3) ATT を X 線画像のみで評価したことである。アキレス腱の厚さは重要な報告[8]に従って調整したが、本研究における FH の頻度は、他の研究[23、24]の臨床的に診断されたものよりも高かった。4) 我々はスタチンの種類、強度、治療期間など、脂質低下療法の詳細に関するデータを収集していない。これらの差異は、冠動脈プラークの性状に影響を与えるかもしれない。最後に、今回の研究では FH 患者に特異的なプラークを統計的に特定できなかった。原因は定かでないが、OCT は深達度が浅いため、観察範囲はプラーク表層に限定される。このことが、FH に特異的なプラークの特徴を見落とした可能性がある。そのため、FH に特異的なプラークの特徴を明らかにするためには、他の血管内イメージングを用いたさらなる研究が必要である。

6. 総括

FH 患者は非 FH 患者と比較して、不安定プラークの有病率に有意差は認めなかった。FH 患者は、LDL-C 値が高いほど、不安定プラークの有病率が高かった。今回の研究から、FH 患者の中でも特に LDL-C が高い FH 患者に対する集中的な脂質低下療法の重要性がさらに高まった。

7. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉教授、南尚賢診療講師、橋本拓弥助教に厚く御礼申し上げます

8. 引用文献

- [1] S.S. Gidding, M.A. Champagne, S.D. De Ferranti, J. Defesche, M.K. Ito, J.W. Knowles, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association, *Circulation*. 132 (2015) 2167–2192.
- [2] M. Harada-Shiba, J. Ako, H. Arai, A. Hirayama, Y. Murakami, A. Nohara et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study, *Atherosclerosis*. 277 (2018) 362–368.
- [3] J. Pang, A. Abraham, C. Vargas-García, T.R. Bates, D.C. Chan, A.J. Hooper et al., An age-matched computed tomography angiographic study of coronary atherosclerotic plaques in patients with familial hypercholesterolaemia, *Atherosclerosis*. 298 (2020) 52–57.
- [4] D.D. Sugrue, G.R. Thompson, C.M. Oakley, I.M. Trayner, R.E. Steiner, Contrasting patterns of coronary atherosclerosis in normocholesterolaemic smokers and patients with familial hypercholesterolaemia, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 283 (1981) 1358–1360.
- [5] Z. Liu, J. Peng, S. Wang, T. Jiang, W. Zhang, C. Zhang et al., Percutaneous coronary intervention for a Chinese familial hypercholesterolemia homozygous under the guidance of optical coherence tomography, *Atheroscler. Suppl*. 36 (2019) 19–23.
- [6] T. Hashimoto, Y. Minami, R. Kakizaki, T. Nemoto, K. Fujiyoshi, K. Meguro et al., Achilles tendon thickening is associated with disease severity and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease, *J. Clin. Lipidol*. 13 (2019) 194–200.
- [7] H. Mabuchi, S. Ito, T. Haba, K. Ueda, R. Ueda. Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis* 28 (1977) 61-68.
- [8] M. Nakamura, K. Uno, A. Nakamura, J. Ako, A. Nohara, H. Arai, et al., EXPLORE-J (Exploration into the Lipid Management and Persistent Risk in Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome in Japan): Baseline Data, The 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Late Breaking Cohort Studies 5-5 (2017 Mar 19)
- [9] I.K. Jang, G.J. Tearney, B. MacNeill, M. Takano, F. Moselewski, N. Iftima et al., In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography, *Circulation*. 111 (2005) 1551–1555.
- [10] G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H.G. Bezerra et al., Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation, *J. Am. Coll. Cardiol*. 59 (2012) 1058–1072.
- [11] H. Kitabata, A. Tanaka, T. Kubo, S. Takarada, M. Kashiwagi, H. Tsujioka et al., Relation of Microchannel Structure Identified by Optical Coherence Tomography to Plaque Vulnerability

- in Patients With Coronary Artery Disease, *Am. J. Cardiol.* 105 (2010) 1673–1678.
- [12] L. Liu, J.A. Gardecki, S.K. Nadkarni, J.D. Toussaint, Y. Yagi, B.E. Bouma et al, Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography, *Nat. Med.* 17 (2011) 1010–1014.
- [13] D.S. Ong, J.S. Lee, T. Soeda, T. Higuma, Y. Minami, Z. Wang, et al., Coronary calcification and plaque vulnerability: An optical coherence tomographic study, *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 9 (2016) 1–8.
- [14] S. Ehara, Y. Kobayashi, M. Yoshiyama, K. Shimada, Y. Shimada, D. Fukuda, et al., Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study, *Circulation.* 110 (2004) 3424–3429.
- [15] D. Matsumoto, J. Shite, T. Shinke, H. Otake, Y. Tanino, D. Ogasawara et al., T. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: Evaluated by optical coherence tomography, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 961–967.
- [16] P. Libby, Collagenases and cracks in the plaque, *J. Clin. Invest.* 123 (2013) 3201–3203.
- [17] I. Tabas, K.E. Bornfeldt, Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis, *Circ. Res.* 118 (2016) 653–667.
- [18] S. Tahara, T. Morooka, Z. Wang, H.G. Bezerra, A.M. Rollins, D.I. Simon et al., Intravascular optical coherence tomography detection of atherosclerosis and inflammation in Murine aorta, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32 (2012) 1150–1157.
- [19] P.R.S. Silva, C.E. Jannes, J.D.C. Marsiglia, J.E. Krieger, R.D. Santos, A.C. Pereira, Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis.* 250 (2016) 144–150.
- [20] A. V Khera, H. Won, G.M. Peloso, K.S. Lawson, T.M. Bartz, X. Deng et al., Diagnostic Yield of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Severe Hypercholesterolemia, *J. Am. Coll. Cardiol.* 67 (2017) 2578–2589.
- [21] L.A. Neeffjes, G.J.R. ten Kate, R. Alexia, K. Nieman, A.J. Galema-Boers, J.G. Langendonk et al., Accelerated subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis.* 219 (2011) 721–727.
- [22] J. Tian, X. Ren, R. Vergallo, L. Xing, H. Yu, H. Jia et al., Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 2209–2216.
- [23] P. Faggiano, A. Pirillo, R. Griffo, M. Ambrosetti, R. Pedretti, G. Scorcu et al., Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey, *Int. J. Cardiol.* 252 (2018) 193–198.
- [24] P. Hu, K.I. Dharmayat, C.A.T. Stevens, M.T.A. Sharabiani, R.S. Jones, G.F. Watts, et al.,

Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Circulation*. 141 (2020) 1742–1759.

9. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- ◎ 1. Katamine M, Minami Y, Hashimoto T, Ako J. Familial hypercholesterolemia and vulnerability of coronary plaque in patients with coronary artery disease. *Pract Lab Med*. 2021 Jan 19;24: e00202.

(II) 原著 (主学術論文を除く)

1. Hashimoto T, Minami Y, Asakura K, Katamine M, Kato A, Katsura A, Sato T, Muramatsu Y, Kameda R, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Lower levels of low-density lipoprotein cholesterol are associated with a lower prevalence of thin-cap fibroatheroma in statin-treated patients with coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2021 Dec 4: S1933-2874(21)00342-1.
2. Asakura K, Minami Y, Kinoshita D, Katamine M, Kato A, Katsura A, Sato T, Muramatsu Y, Hashimoto T, Kameda R, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Impact of triglyceride levels on plaque characteristics in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2021; S0167-5273(21)02000-3.
3. Kato A, Minami Y, Asakura K, Katamine M, Katsura A, Muramatsu Y, Sato T, Kakizaki R, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Characteristics of carotid atherosclerosis in patients with plaque erosion. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug;52(2):620-627.
4. Hashimoto T, Minami Y, Asakura K, Katamine M, Kato A, Katsura A, Sato T, Muramatsu Y, Kakizaki R, Fujiyoshi K, Ishida K, Kameda R, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Achilles tendon thickening is associated with higher incidence of adverse cardiovascular event in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2021 Feb;36(2):163-169.
- 5. Kakizaki R, Minami Y, Katamine M, Katsura A, Muramatsu Y, Hashimoto T, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Clinical outcome of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent and durable polymer everolimus-eluting stent in patients with diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020 Oct 1;19(1):162.
6. Sato T, Minami Y, Asakura K, Katamine M, Kato A, Katsura A, Kakizaki R, Nemoto T, Hashimoto T, Fujiyoshi K, Meguro K, Shimohama T, Ako J. Age- and gender-related differences in plaque composition of coronary lesions: an optical coherence tomography study. *Circ J*. 2020;84(3):463-470.

(III) 著書

なし

(IV) 総説・講座

なし

(V) 症例・臨床治験・その他

- 1. Katamine M, Minami Y, Yanagisawa T, Meguro K, Shimohama T, Tojo T, Ako J. Unexpected Measurement Error in Optical Coherence Tomography-Guided Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(21): e179-e180.

10. 図表

表 1. 患者背景

項目	FH (+)	FH (-)	p 値
	n = 38	n = 531	
年齢, 歳	66.1 ± 12.1	69.0 ± 10.5	0.213
男性, n (%)	32 (84.2)	418 (78.7)	0.421
BMI, kg/m ²	24.8 ± 3.27	24.5 ± 8.56	0.233
責任血管, n (%)			<0.001
左前下行枝	17 (44.7)	306 (57.6)	
左回旋枝	6 (15.8)	74 (13.9)	
右冠動脈	12 (31.6)	149 (28.1)	
左主幹部	3 (7.9)	2 (0)	
急性冠症候群, n (%)	9 (23.7)	134 (25.2)	0.831
多枝病変, n (%)	27 (71.1)	307 (57.8)	0.109
冠危険因子, n (%)			
高血圧症	22 (57.9)	383 (72.1)	0.061
脂質異常症	28 (73.7)	313 (58.9)	0.073
糖尿病	19 (50.0)	241 (45.4)	0.581
喫煙歴	8 (21.1)	104 (19.6)	0.880
慢性腎臓病 (eGFR < 60)	22 (57.9)	261 (49.2)	0.298
心筋梗塞の既往	14 (36.8)	148 (27.9)	0.243
PCI の既往	21 (55.3)	216 (40.7)	0.082
CABG の既往	0 (0)	11 (2.1)	0.369

心エコー 左室駆出率, %	52.2 ± 13.2	57.1 ± 12.4	0.028
内服薬, n (%)			
ACE inhibitor/ ARB	29 (76.3)	337 (63.5)	0.113
β 遮断薬	24 (63.2)	247 (46.5)	0.048
インスリン	3 (7.9)	47 (8.9)	0.835
スタチン	32 (84.2)	389 (73.3)	0.142
エゼチミブ	10 (26.3)	31 (5.8)	<0.001

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FH, familial hypercholesterolemia; PCI, percutaneous coronary intervention.

表 2. 血液検査

項目	FH (+) n = 38	FH (-) n = 531	p 値
HbA1c, %	6.62 ± 1.15	6.49 ± 1.12	0.378
LDL-C, mg/dL	119.9 ± 45.9	97.0 ± 35.2	0.003
HDL-C, mg/dL	53.6 ± 16.3	51.8 ± 15.8	0.478
トリグリセリド, mg/dL	144.5 [99.0, 203.3]	124 [85, 179]	0.117
クレアチニン, mg/dL	0.98 [0.82, 1.13]	0.95 [0.8, 1.13]	0.757
eGFR, ml/min/1.73 m ²	56.0 [50.5, 69.3]	59.0 [47.0, 70.0]	0.925
高感度 C 反応性蛋白, mg/dL	0.16 [0.05, 0.67]	0.11 [0.05, 0.33]	0.174
BNP, pg/mL	102.5 [50.8, 234.9]	88.2 [31.2, 228.9]	0.447

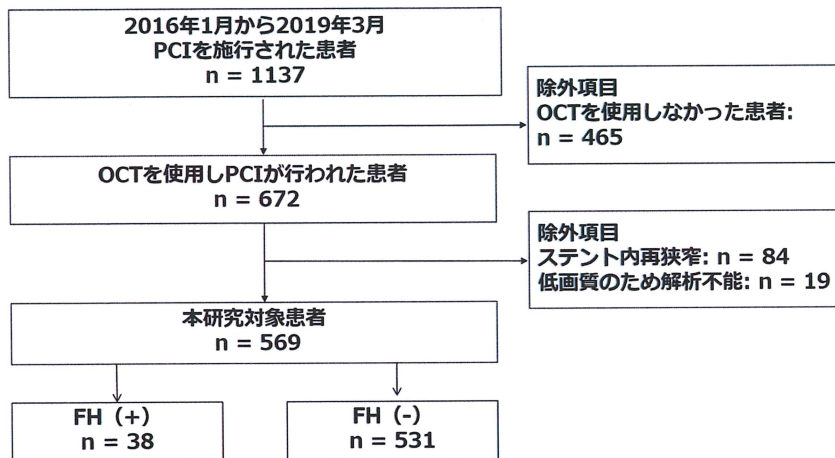
BNP, b-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FH, familial hypercholesterolemia; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol.

表 3.責任病変における冠動脈プラークの OCT 解析結果

項目	FH (+) n = 38	FH (-) n = 531	p 値
定性的評価, n (%)			
脂質性プラーク	19 (50.0)	208 (39.2)	0.188
TCFA	7 (18.4)	115 (21.7)	0.639
マクロファージ	19 (50.0)	184 (34.7)	0.056
微小血管	10 (26.3)	121 (22.8)	0.622
石灰化	27 (71.1)	436 (82.1)	0.091
重症石灰化	13 (34.2)	247 (46.5)	0.141
斑状石灰化	26 (68.4)	421 (79.3)	0.115
血栓	4 (10.5)	69 (13.0)	0.657
コレステロール結節	7 (18.4)	95 (17.9)	0.947
定量的評価			
最大脂質角, °	257.1 ± 75.1	281.4 ± 74.9	0.238
繊維性被膜の厚さ, μm	104.2 ± 61.1	85.3 ± 54.8	0.081
遠位対象血管面積, mm ²	4.78 ± 2.53	4.82 ± 2.94	0.842
遠位対象血管径, mm	2.38 ± 0.64	2.38 ± 0.67	0.818
近位対象血管面積, mm ²	6.97 ± 2.66	7.07 ± 2.88	0.951
近位対象血管径, mm	2.92 ± 0.56	2.93 ± 0.59	0.985
最小内腔面積, mm ²	1.43 ± 0.66	1.44 ± 0.73	0.904
最小内腔径, mm	1.31 ± 0.28	1.30 ± 0.30	0.820
面積狭窄率, %	74.9 ± 7.12	74.1 ± 10.8	0.964
病変長, mm	28.1 ± 16.0	33.2 ± 14.0	0.016

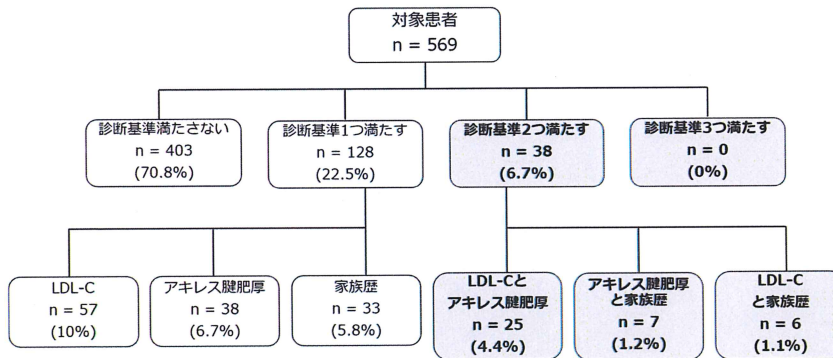
FH, familial hypercholesterolemia; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

図 1. 本研究のフローチャート



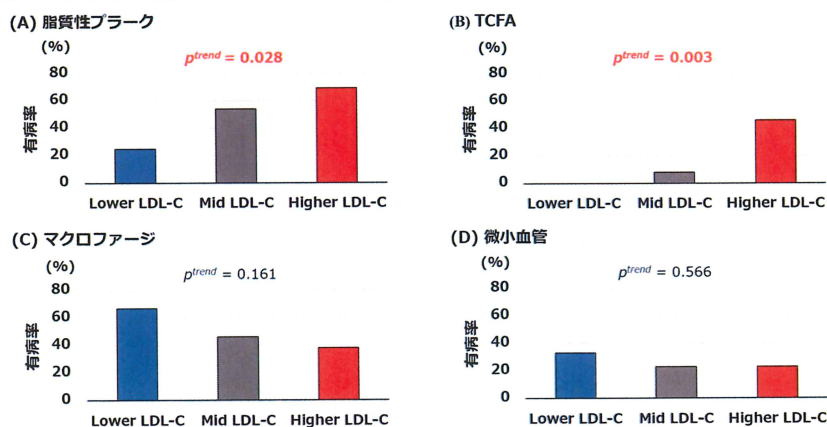
FH, familial hypercholesterolemia; OCT, optical coherence tomography; PCI, percutaneous coronary intervention.

図 2. FH の診断



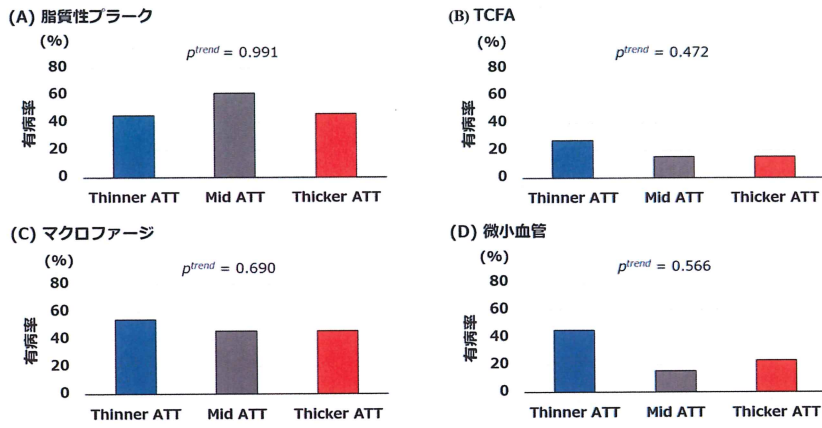
FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol.

図 3. FH 患者における LDL-C 値による責任病変の OCT 所見



FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

図4. FH患者におけるATTによる責任病変のOCT所見



ATT, Achilles tendon thickness; FH, familialhypercholesterolemia; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

補足表 1. 患者背景

項目	FH (+) n = 38	FH (-) n = 531	p 値
虚血性心疾患の家族歴, n (%)	12 (31.6)	119 (22.4)	0.234
透析, n (%)	3 (7.9)	59 (11.1)	0.539
内服薬, n (%)			
Ca拮抗薬	9 (23.7)	170 (32.0)	0.282
DPP4I	7 (18.4)	141 (26.6)	0.267
SGLT2I	3 (7.9)	27 (5.1)	0.456
アスピリン	28 (73.7)	376 (70.8)	0.719
チエノピリジン	20 (52.6)	295 (55.6)	0.717
イコサペント酸エチル	8 (21.1)	20 (3.8)	<0.001
血液検査			
EPA, mg/dL	80.8 ± 59.7	63.0 ± 43.4	0.200
AA, mg/dL	213.1 ± 59.9	182.9 ± 54.6	0.003
EPA/AA	0.44 ± 0.39	0.37 ± 0.30	0.870

AA, arachidonic acid; DPP4I, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; EPA, eicosapentaenoic acid; FH, familial hypercholesterolemia; SGLT2I, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor.

補足表 2. ACS における FH 患者の責任病変の OCT 解析結果

項目	FH(+) n = 9	FH(-) n = 134	p value
定性的評価, n (%)			
脂質性プラーク	6 (66.7)	70 (52.2)	0.401
TCFA	3 (33.3)	52 (38.8)	0.744
マクロファージ	4 (44.4)	56 (41.8)	0.876
微小血管	1 (11.1)	23 (17.2)	0.638
石灰化	7 (77.8)	106 (79.1)	0.925
重症石灰化	4 (44.4)	49 (36.6)	0.636
斑状石灰化	7 (77.8)	105 (78.4)	0.967
血栓	3 (33.3)	48 (35.8)	0.880
コレステロール結節	2 (22.2)	27 (20.3)	0.890
定量的評価			
最大脂質角, °	308.8 ± 51.7	318.8 ± 53.1	0.689
繊維性被膜の厚さ, μm	91.7 ± 58.8	75.1 ± 49.6	0.276
遠位対象血管面積, mm ²	4.28 ± 2.35	5.68 ± 3.57	0.266
遠位対象血管径, mm	2.24 ± 0.66	2.58 ± 0.75	0.269
近位対象血管面積, mm ²	7.35 ± 2.85	8.06 ± 3.07	0.457
近位対象血管径, mm	3.01 ± 0.57	3.12 ± 0.64	0.521
最小内腔面積, mm ²	1.32 ± 0.64	1.43 ± 0.82	0.745
最小内腔径, mm	1.26 ± 0.29	1.28 ± 0.33	0.820
面積狭窄率, %	76.3 ± 7.66	77.6 ± 10.9	0.416
病変長, mm	29.2 ± 13.8	31.4 ± 13.5	0.601

ACS, acute coronary syndrome; FH, familial hypercholesterolemia; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

補足表 3. 安定冠動脈疾患における FH 患者の責任病変の OCT 解析結果

項目	FH(+) n = 29	FH(-) n = 397	p 値
定性的評価, n (%)			
脂質性プラーク	13 (44.8)	138 (34.8)	0.274
TCFA	4 (13.8)	63 (15.9)	0.767
マクロファージ	15 (51.7)	128 (32.2)	0.032
微小血管	9 (31.0)	98 (24.8)	0.452
石灰化	20 (69.0)	330 (83.1)	0.055
重症石灰化	9 (31.0)	198 (49.9)	0.050
斑状石灰化	19 (65.5)	316 (79.6)	0.074
血栓	1 (3.5)	21 (5.3)	0.663
コレステロール結節	5 (17.2)	68 (17.2)	0.997
定量的評価			
最大脂質角, °	233.6 ± 73.8	263.7 ± 77.3	0.256
繊維性被膜の厚さ, μm	110.0 ± 63.6	90.8 ± 56.8	0.194
遠位対象血管面積, mm ²	4.94 ± 2.60	4.54 ± 2.64	0.359
遠位対象血管径, mm	2.42 ± 0.64	2.31 ± 0.63	0.344
近位対象血管面積, mm ²	6.85 ± 2.64	6.74 ± 2.73	0.657
近位対象血管径, mm	2.89 ± 0.57	2.87 ± 0.57	0.658
最小内腔面積, mm ²	1.47 ± 0.67	1.45 ± 0.70	0.728
最小内腔径, mm	1.33 ± 0.28	1.31 ± 0.28	0.704
面積狭窄率, %	74.5 ± 7.03	72.9 ± 10.6	0.664
病変長, mm	27.8 ± 16.9	33.8 ± 14.2	0.011

FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap

fibroatheroma.

補足表 4. FH 患者における LDL-C 値による責任病変の OCT 解析結果

項目	Lower LDL-C	Mid LDL-C	Higher LDL-C	<i>p</i> ^{trend} value
	n=12	n=13	n=13	
定性的評価, n (%)				
脂質性プラーク	3 (25.0)	7 (53.8)	9 (69.2)	0.028
TCFA	0 (0)	1 (7.7)	6 (46.2)	0.003
マクロファージ	8 (66.7)	6 (46.2)	5 (38.5)	0.161
微小血管	4 (33.3)	3 (23.1)	3 (23.1)	0.566
重症石灰化	7 (58.3)	4 (30.8)	2 (15.4)	0.024
斑状灰化	11 (91.7)	8 (61.5)	6 (46.2)	0.014
血栓	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (15.4)	0.560
コレステロール結節	2 (16.7)	1 (7.7)	4 (30.8)	0.349
定量的評価				
最大脂質角, °	249.0	224.7 ± 67.6	283.4 ± 84.4	0.228
繊維性被膜の厚さ, μm	86.7 ± 46.2	142.9 ± 67.0	80.0 ± 49.2	0.180
面積狭窄率, %	72.3 ± 6.57	75.3 ± 5.60	77.2 ± 8.66	0.074
病変長, mm	28.8 ± 19.5	32.6 ± 17.0	22.7 ± 9.29	0.676

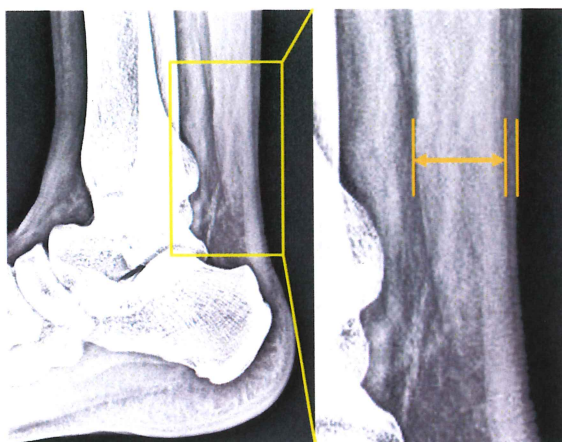
FH, familial hypercholesterolemia; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

補足表 5. FH 患者における ATT による責任病変の OCT 解析結果

項目	Thinner ATT	Mid ATT	Thicker ATT	<i>p</i> ^{trend} value
	n=11	n=13	n=13	
定性的評価, n (%)				
脂質性プラーク	5 (45.5)	8 (61.5)	6 (46.2)	0.991
TCFA	3 (27.3)	2 (15.4)	2 (15.4)	0.472
マクロファージ	6 (54.5)	6 (46.2)	6 (46.2)	0.690
微小血管	5 (45.5)	2 (15.4)	3 (23.1)	0.242
重症石灰化	2 (18.2)	3 (23.1)	7 (53.8)	0.057
斑状灰化	8 (72.7)	8 (61.5)	9 (61.5)	0.878
血栓	1 (9.1)	3 (23.1)	0 (0)	0.423
コレステロール結節	1 (9.1)	3 (23.1)	3 (23.1)	0.397
定量的評価				
最大脂質角, °	209.0 ± 62.1	261.5 ± 91.2	289.4 ± 46.2	0.131
繊維性被膜の厚さ, μm	104.0 ± 63.9	133.8 ± 68.0	65.0 ± 21.7	0.176
面積狭窄率, %	73.8 ± 8.18	76.5 ± 5.37	74.2 ± 8.31	0.771
病変長, mm	26.1 ± 17.1	33.7 ± 18.5	23.1 ± 11.0	0.706

ATT, Achilles tendon thickness; FH, familial hypercholesterolemia; OCT, optical coherence tomography; TCFA, thin cap fibroatheroma.

補足図 1. X線写真でのアキレス腱の測定



アキレス腱肥厚の評価はX線軟線側面像で行った。X線写真は、フィルム上に両足首を横向きに置き、足を90°に屈曲させて撮影した。両アキレス腱の前後径は、皮下組織を除く腱の最大肥厚点で測定した。